

УДК 615.065:615.212

ФАКТОРИ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ФАРМАКОКОРЕКТОРІВ БОЛЮ

С.М.Дроговоз, В.Д.Лук'янчук, Б.С.Шейман**, О.В.Матвєєва***, А.В.Кононенко*

Національний фармацевтичний університет
Луганський державний медичний університет*
Інститут екогігієни та токсикології ім. Л.І.Медведя**
МОЗ, відділ моніторингу побічної дії ліків***

Ключові слова: побічні ефекти; опіоїдні аналгетики; неопіоїдні аналгетики; нестероїдні протизапальні засоби

THE FACTORS CAUSING SIDE EFFECTS OF PAIN PHARMACOCORRECTORS

S.M.Drogovoz, V.D.Lukyanchuk, B.S.Sheiman**, O.V.Matveeva***, A.V.Kononenko*

National University of Pharmacy, Lugansk State Medical University, Institute of Ecohygiene and Toxicology named after L.I.Medved**, Ministry of Public Health, Monitoring of Drug Side Effects department****

Key words: side effects; opioid analgesics; nonopioid analgesics; non-steroidal anti-inflammatory drugs

Nowadays for the pain relief drugs of three pharmacological groups are widely used. They are opioid analgesics, nonopioid analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which reduce or eliminate moderate to severe pain providing different side effects by degree of manifestation and their character. There is a real danger in overdosing of pain pharmacocorrectors because they are highly active xenobiotics. The combined and prolonged administration of analgesics with the medicines from other groups (glucocorticoids, CNS depressants, other analgesics) increases the risk of side effects and overdose development. Therefore, the main task of doctors and pharmacists is the observance of the principles of rational drug administration, and monitoring of their side effects and overdose prevention.

*«Біль приносить людству більше зла, ніж навіть сама смерть»
(Альберт Швейцер)*

У теперішній час для полегшення страждань, викликаних болем, широко використовуються препарати трьох фармакологічних груп: опіоїдні аналгетики, неопіоїдні аналгетики та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які зменшують або повністю усувають помірний та сильний біль, одночасно викликаючи різні за ступенем вираженості і характером перебігу побічні реакції. Оскільки фармакокоректори болю є високоактивними ксенобіотиками та широко вживаними ліками, існує реальна небез-

пека їх передозування. У зв'язку з цим стає очевидною необхідність проведення раціональної фармакотерапії не тільки в плані знеболювання, але і зменшення небажаних ефектів аналгетиків, пов'язаних, головним чином, з їх побічною дією і можливим передозуванням. Тому лікарю, провізору і хворому необхідно знати і пам'ятати про фактори, які спричиняють побічну дію та передозування аналгетиків [1, 2].

Тривалий час найбезпечнішим з аналгетиків вважали парацетамол. Однак відомо, що при

одночасному прийомі **парацетамолу** з барбітуратами, протисудомними засобами, рифампіцином, алкоголем різко зростає його гепатотоксичність. Парацетамол збільшує ризик токсичного ураження печінки гепатотропними препаратами і гепатотоксичний ефект непрямих антикоагулянтів. Навіть малі дози парацетамолу у поєднанні з алкоголем можуть викликати токсичний гепатит з явищами некрозу паренхіми печінки на фоні високої активності сироваткових трансаміназ [3].

При одночасному прийомі парацетамолу та азидотимідину можливий розвиток нейтропенії. Тому через 5 днів застосування парацетамолу навіть в якості засобу монотерапії необхідний лабораторний контроль кількісного складу периферичної крові і функціонального стану печінки [7].

Часте застосування препаратів, що містять парацетамол,

С.М.Дроговоз – доктор мед. наук, професор кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.Д.Лук'янчук – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Луганського державного медичного університету

Б.С.Шейман – доктор мед. наук, професор, президент асоціації еферентологів України, головний зовнішній токсиколог МОЗ України, завідувач відділення екозалежної патології і клінічної токсикології Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя (м. Київ)

О.В.Матвєєва – керівник відділу моніторингу побічної дії ліків Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ)

призводить до різкого погіршення перебігу бронхіальної астми. Парацетамол, **нефнам** несумісні з інгібіторами MAO. Тому не рекомендується застосовувати парацетамол одночасно з антидепресантами (особливо інгібіторами MAO). Комбіноване застосування парацетамолу з іншими лікарськими засобами має бути узгоджене з лікарем [9].

Ризик розвитку передозування **баралгетасу** зростає при одночасному призначенні із засобами, що пригнічують ЦНС. Спільний прийом **седалгіну** та антикоагулянтів, похідних кортизону, інших аналгетиків, НПЗП, метотрексату, нейролептиків та алкоголю підвищує ризик токсичної дії препарату. Регулярний тривалий прийом **метамізолу натрію** призводить до формування мієлотоксичних реакцій. При одночасному призначенні **спазмовералгіну НЕО** з глюкокортикоїдами посилюється ульцерогенна дія першого [4, 5].

Комбіноване застосування глюкокортикостероїдів з НПЗЗ також підсилює ульцерогенну дію останніх і ймовірність шлунково-кишкової кровотечі [8].

Слід уникати одночасного застосування **цитрамону** з барбітуратами, протисудомними засобами, саліцилатами, рифампіцином, алкоголем. Для попередження ульцерогенної дії в умовах застосування цитрамону необхідно вживання великої кількості молока, лужної мінеральної води. Під час прийому НПЗЗ не можна вживати алкоголь, оскільки це призводить до посилення подразнювальної дії на слизову шлунка [11].

Прояв токсичності **НПЗЗ** спричиняють паління, їх тривалий прийом, політерапія. Неприпустиме одночасне застосування НПЗЗ з антикоагулянтами, особливо гепарином, так як підвищується ризик кровотеч, а також з гіпоглікемічними, сечогінними, гіпотензивними препаратами. Крім того, ризик роз-

витку токсичних явищ НПЗЗ підвищують антигістамінні засоби, ацетамінофен, кофеїн. Необхідний контроль картини крові при тривалому прийомі НПЗЗ, а також аналіз калу на приховану кров. Для зниження небезпеки реалізації ульцерогенної дії НПЗЗ необхідне одночасне призначення препаратів, що захищають слизову ШКТ (мізопростол, інгібітори протонної помпи) [6].

Для зменшення ушкоджуючої дії НПЗЗ на шлунок їх слід запивати молоком, мінеральними лужними водами або розчином натрію гідрокарбонату [10].

Саліцилати в умовах комбінованої фармакотерапії несумісні з антидепресантами, кортикостероїдами, сульфамідами, препаратами кальцію і заліза, тиреоїдними засобами; їх також не можна поєднувати з іншими НПЗЗ, оскільки посилюється їх ульцерогенна дія. **Ацетилсаліцилова кислота (АСК)** несумісна при спільному застосуванні з атропіну сульфатом, вітамінами В₁, А, В₁₂, папаверину г/х. У літературі є суперечливі відомості щодо хронофармакології аспірину. Так, згідно з публікацією [7], ульцерогенна активність аспірину не залежить від часу його прийому протягом доби (ранок чи вечір). Згідно ж з іншою [19] – токсичність АСК в другій половині дня на 40% менше, ніж у першій, тому рекомендується співвідношення ранкової та вечірньої доз як 1:2 [13].

При застосуванні **ацетилсаліцилату лізину** спостерігається подовження часу кровотечі, що зберігається протягом 4-8 днів після припинення прийому препарату. Слід побоюватися передозування АСК, особливо при призначенні її дітям і літнім людям. Крім того, факторами ризику при застосуванні АСК є ерозивні гастрити і виразкова хвороба шлунка, вагітність, пізнє звернення до лікаря. Важливо пам'ятати, що при

прийомі в нічний час препаратів АСК побічні ефекти, такі як подразнення шлунка, головний біль і тривожність значно знижуються. Можливе посилення токсичних ефектів при комбінованому прийомі АСК з аскорбіновою кислотою, буметанідом, фуросемідом або верапамілом, а при застосуванні з глюкокортикоїдами посилюється негативний вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. **Фенілбутазон** несумісний з глюкокортикоїдами. При одночасному застосуванні фенілбутазону з фенітоїном описані випадки підвищення концентрації в плазмі крові останнього з розвитком токсичних реакцій. При лікуванні фенілбутазоном слід обмежити вживання солі, щоб уникнути затримки рідини і утворення набряків. **Мелоксикам** несумісний з циклоспорином, метотрексатом, діуретиками [5, 8, 12].

Одночасне використання **ібупрофену**, тіапрофенової кислоти, сульфаміамідів небезпечно через їх передозування. Ібупрофен, **індометацин** підвищують концентрацію дигоксину в плазмі при їх спільному застосуванні. Слід зауважити, що при прийомі індометацину в ранкові години в чотири рази частіше виникають такі побічні ефекти, як запаморочення, нудота, діарея і тривожність, про що потрібно особливо пам'ятати в умовах тривалої терапії цим НПЗЗ [13, 20].

Одночасне використання **кетопрофену, індометацину** з діуретиками підвищує ризик розвитку гострої ниркової недостатності, внаслідок чого знижується виведення індометацину з сечею. Характерно, що нефротоксичність НПЗЗ частіше розвивається у осіб, старше за 65 років, у яких є ниркова, печінкова та серцева патологія, наявні зниження об'єму циркулюючої крові, гіпонатріємія, артеріальна гіпертонія, надлишкова маса тіла або алкоголізм, а також після оперативного втручання [9, 17].

На особливу лікарську увагу заслуговує лікування НПЗЗ в III триместрі вагітності, тому це може призвести до кровотеч у плода, раннього закриття боталової протоки, розвитку легеневої гіпертензії, внутрішньо-черепних кровотеч у новонароджених. **Рофєкоксиб** слід з обережністю приймати в I і II триместрі вагітності, при годуванні груддю, нирковій недостатності і бронхоспазмі в анамнезі [6, 15].

До факторів ризику передозування опіоїдними аналгетиками (ОА) відносяться: новонароджені, люди похилого віку, черепно-мозкові травми, бронхіальна астма і легенева недостатність, вагітність, порушення функції печінки і нирок, атеросклероз, захворювання серця і легенів, мікседема, стани, що супроводжуються пригніченням дихання, порушення функції нирок, що спричиняє уповільнення виведення ОА, а отже і розвиток відносного передозування. Одночасний прийом ОА і препаратів, що пригнічують ЦНС, може посилити депресію ЦНС і дихання, а в поєднанні ОА з трициклічними антидепресантами провокують аритмогенну дію. Інгібітори MAO посилюють дію ОА, викликаючи тривогу, сплутаність свідомості і глибо-

ке пригнічення дихання. Похідні фенотіазину потенціюють пригнічуючий вплив **морфіну** на ЦНС. Застосування нейролептиків на тлі дії морфіну може призвести до значного зниження артеріального тиску. Пригнічення дихання посилюється, якщо морфін застосовується в післяопераційному періоді після використання міорелаксантів, тому ОА також порушують еферентну іннервацію дихальної мускулатури. Особливу небезпеку становить одночасне застосування ОА та алкоголю, що нерідко виявляється смертельним. Характерно, що смертельно передозування при введенні тільки **бупренорфіну** мало ймовірно, але в комбінації його з бензодіазепінами відзначаються смертельні випадки [15, 18].

Дуже важливою обставиною є те, що наркотичні аналгетики несумісні з протипаркінсонічними засобами, міорелаксантами, β -адреноблокаторами, глюкокортикостероїдами, АКТГ. Відомо також, що введення високих доз **трамадолу** або одночасне його призначення з нейролептиками може викликати судомою церебрального генезу [16].

Неможливе комбіноване застосування **тримеперидину** з антигістамінними засобами. При використанні тримеперидину в

акушерській практиці необхідно прагнути того, щоб остання ін'єкція аналгетика була зроблена за 1-1,5 год до пологів для уникання пригнічення дихання у новонародженого. **Фентаніл** в акушерській практиці слід застосовувати з великою обережністю, так як він може викликати пригнічення дихання у вагітної та новонародженого. Швидко метаболізуються засоби з групи опіоїдних аналгетиків (**морфін, пентазоцин**) з вираженим ефектом первинної елімінації при застосуванні на фоні препаратів, що порушують печінковий кровотік і повинні призначатися в менших дозах [10, 18].

Таким чином, незважаючи на великий досвід застосування ненаркотичних і наркотичних аналгетиків у клінічній практиці, залишається, як і раніше, великий ризик виникнення як побічних реакцій, так і їх передозування саме тоді, коли лікар і хворий забувають про раціональні умови їх застосування та про те, що ці фармакологічні групи є високоактивними ксенобіотиками. Пригнічення дихання, брадикардія (аж до зупинки серця) – це ключові ускладнення фармакотерапії ОА, які дуже небезпечні для життя хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Князькова И.И., Нестерцова И.А. // Укр. терапевт. журн. – 2007. – №2. – С. 4-11.
2. Барсукова Е. // Аптека. – 2004. – №46 (467). – С. 7.
3. Верткин А.Л. Скорая медицинская помощь. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 368 с.
4. Викторов А.П. // Укр. мед. часопис. – 2003. – №1. – С. 79-89.
5. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И.М.Перцева. – Х.: Мегapolis, 2002. – 784 с.
6. Дрогвоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дрогвоз В.В. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. – Х., 2012. – 480 с.
7. Катэрино Дж.М., Кахан С. Медицина неотложных состояний / Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 336 с.
8. Курек В.В., Кулагин А.Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. – М.: Мед. литература, 2008. – 464 с.
9. Линден К., Лавджой-мл. Ф. Отравления. – From Harrison's Principles of Internal Medicine. – 14-th ed. – 2006. – 6520 с.
10. Лоуренс Д., Бенитт П. Клиническая фармакология. – М., 1991. – Т. 1. – 656 с.

11. Мамчур В., Подплетняя Е., Макаренко О. и др. // *Вісник фармакол. та фармації.* – 2005. – №4. – С. 3-17.
12. Мюллер З. Неотложная помощь. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 528 с.
13. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических болезней. – М.: Литтерра, 2003. – 506 с.
14. Спиригин Д., Чамберс Дж. Экстренная медицина. Практическое руководство по диагностике и лечению неотложных состояний. – М.: Мед. литература, 2006. – 544 с.
15. Buck M.L., Blummer J.L. // *Critical Care Clin.* – 1991. – Vol. 7, №3. – P. 615-637.
16. Lynch N., Vasudevans S. Persistent Pain. – Boston, 1988. – P. 195-197.
17. O'Dell J.R. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, №25. – P. 2591-2602.
18. O'Mahony S., Coyle N., Payne R. // *Oncol.* – 2001. – Vol. 15 (1). – P. 61-82.
19. Smolensky M.H., Peppas N.A. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – №59. – P. 828-851.
20. Straub R.H., Cutolo M. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – №56. – P. 399-408.

ФАКТОРИ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ФАРМАКОКОРЕКТОРІВ БОЛЮ

С.М.Дрогозов, В.Д.Лук'янчук, Б.С.Шейман**, О.В.Матвеева***, А.В.Кононенко*

Національний фармацевтичний університет, Луганський державний медичний університет, Інститут екогігієни та токсикології ім. Л.І.Медведя**, МОЗ, відділ моніторингу побічної дії ліків****

Ключові слова: побічні ефекти; опіоїдні анальгетики; неопіоїдні анальгетики; нестероїдні протизапальні засоби

У теперішній час для полегшення болю широко використовуються препарати трьох фармакологічних груп: опіоїдні анальгетики, неопіоїдні анальгетики і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які зменшують або повністю усувають помірний та сильний біль, одночасно надаючи різні за ступенем вираженості та характером перебігу побічні реакції. Оскільки фармакокоректори болю є високоактивними ксенобіотиками та широко вживаними ліками, існує реальна небезпека їх передозування. Комбінування і тривале застосування анальгетиків з препаратами інших груп (глюкокортикостероїдами, засобами, що пригнічують ЦНС, іншими анальгетиками) підвищує ризик розвитку побічних ефектів, а також передозування даних препаратів. Тому основним завданням лікарів та провізорів є дотримання принципів раціонального прийому ліків, а також моніторинг їх побічних ефектів і попередження передозування.

ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ФАРМАКОКОРРЕКТОРОВ БОЛИ

С.М.Дрогозов, В.Д.Лук'янчук, Б.С.Шейман**, Е.В.Матвеева***, А.В.Кононенко*

Национальный фармацевтический университет, Луганский государственный медицинский университет, Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя**, МЗ, отдел мониторинга побочного действия лекарств****

Ключевые слова: побочные эффекты; опиоидные анальгетики; неопиоидные анальгетики; нестероидные противовоспалительные средства

В настоящее время для облегчения боли широко используются препараты трех фармакологических групп: опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые уменьшая или полностью устраняя умеренную и сильную боль, одновременно оказывают разные по степени выраженности и характеру течения побочные реакции. Поскольку фармакокорректоры боли являются высокоактивными ксенобиотиками и широко применяемыми лекарствами, существует реальная опасность их передозировки. Комбинирование и длительное применение анальгетиков с препаратами других групп (глюкокортикостероидами, средствами, угнетающими ЦНС, другими анальгетиками) повышает риск развития побочных эффектов в результате передозировки данных препарата. Поэтому основным заданием врачей и провизоров является соблюдение принципов рационального приема лекарств, а также мониторинг их побочных эффектов и предупреждение передозировки.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
E-mail: Emilia41618@yandex.ua
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.10.2012 р.